SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS
PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

REVISÃO RÁPIDA SOBRE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA CORONAVÍRUS HUMANO - Atualização

DATA: 06 de março de 2020.

AUTORIA: Núcleo de Evidências da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: identificar evidências científicas acerca do tratamento para indivíduos infectados por COVID-19.

Metodologia: foi realizada atualização da revisão rápida conduzida pela equipe do Núcleo de Evidências em janeiro de 2020. Foram consultadas as bases de dados Medline (via Pubmed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, *ClinicalTrials* e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, utilizando termos indexados e sinônimos relacionados a “coronavírus”, “covid-19”, “medicamentos antivirais”, “tratamento”, “tratamento de emergência”, e “resultado do tratamento”. Diretrizes, manuais ou guias de manejo de infecções por COVID-19 também foram identificados. Títulos e resumos foram rastreados, e posteriormente, textos completos foram avaliados. Foi conduzida extração de dados dos estudos incluídos e síntese descritiva dos resultados.

Resultados: Após triagem de títulos e resumos, seleção de textos completos e extração de dados, foi incluída 1 série de casos, 40 protocolos de ensaios clínicos e 59 documentos com orientações sobre o COVID-19. A série de casos avaliou 41 pacientes infectados, os quais foram tratados **com antibioticoterapia (via oral e intravenosa), oseltamivir (75mg, via oral) e metilprednisolona (40 a 120mg por dia)**; 28 pacientes receberam alta e 6 foram a óbito. Os protocolos de ensaios clínicos estão direcionados para a investigação da eficácia e segurança de diversos medicamentos, como antivirais, antirretrovirais, corticoesteróides, imunoglobulinas, antibióticos, interferons. Dentre os documentos institucionais identificados, apenas seis apresentam recomendações relacionadas ao tratamento de infecções por COVID-19, a saber: antirretrovirais (China, Rússia e Espanha), antivirais (China, México, Líbano, Suécia, Rússia e Espanha), antimalárico (China), imunoglobulinas (China), interferons (China, Rússia, Espanha) e imunoterapia (China). O Protocolo de manejo clínico para COVID-19, do Ministério da Saúde do

Brasil **recomenda medidas suporte como oxigenioterapia, ventilação pulmonar e antibioticoterapia, e não recomenda o uso rotineiro de corticoesteróides.**

Conclusão: Ainda não foram identificadas alternativas terapêuticas por meio de ensaios clínicos randomizados recomendadas para o tratamento de infecções por COVID-19. Vários estudos clínicos estão em andamento avaliando a eficácia e segurança de medicamentos de diferentes classes, suplementos nutricionais e intervenções da medicina chinesa em pessoas com infecção confirmada por COVID-19. Diferentes países recomendam práticas de prevenção e promoção da saúde visando o controle de infecções por COVID-19. **Recomenda-se atualização periódica da presente revisão para monitoramento das evidências científicas à medida que se tornam disponíveis.**

MOTIVAÇÃO

Manifestação do Gabinete da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), solicitando atualização das evidências científicas acerca do tratamento de infecções por COVID-19 em humanos, para informar estratégias do Ministério da Saúde frente à emergência em saúde pública.

PERGUNTA DE PESQUISA

Quais são as alternativas terapêuticas para tratamento de infecções por COVID-19?

INTRODUÇÃO

A família do coronavírus é conhecida por causar infecções respiratórias em seres humanos e já foi responsável por duas grandes epidemias: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O ano de 2020 trouxe doença causada por um novo coronavírus, após alerta epidemiológico sobre casos de pneumonia na província de Wuhan, na China. Em 11 de fevereiro de 2020, este vírus foi oficialmente denominado COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)(Lancet, 2020).

Até 27 de fevereiro de 2020, havia 82.294 casos confirmados globalmente, dos quais, cerca de 78 mil estão concentrados no território chinês. Esforços em nível de saúde pública têm sido focados tanto em interromper a transmissão, quanto em monitorar a dispersão do COVID-19 (WHO, 2020a). No Brasil, até 06 de março de 2020, existem nove casos confirmados da doença. A OMS declarou objetivos estratégicos nesse sentido, dentre eles, endereçar lacunas de conhecimento críticas a respeito da gravidade clínica, extensão da transmissão e opções de

tratamento; além de acelerar o desenvolvimento de opções diagnósticas, terapêuticas e vacinas (WHO, 2020a).

A OMS declarou explicitamente que não existe evidência de ensaios clínicos randomizados que recomende tratamento específico para casos suspeitos ou confirmados de infecção por COVID-19 (WHO, 2020b). Diante do exposto, o objetivo dessa revisão rápida é identificar alternativas terapêuticas para infecções humanas por COVID-19.

MÉTODOS

Foi realizada atualização da busca na literatura, no dia 26 de fevereiro de 2020, nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, *ClinicalTrials.gov* e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS utilizando termos indexados e sinônimos relacionados a: “coronavírus”, “covid-19”, “medicamentos antivirais”, “tratamento”, “tratamento de emergência”, e “resultado do tratamento”.

Também foi conduzida busca por documentos que apresentassem estratégias para o manejo de infecções por COVID-19 na base de dados *Global Index Medicus* e busca livre em outras fontes (literatura cinzenta). Foi aplicado o filtro de tempo em todas as buscas, visando identificar artigos publicados entre 29/01/2020 e 27/02/2020.

Após a remoção dos registros duplicados, seis revisoras conduziram a triagem de títulos e resumos, conforme os critérios de elegibilidade previamente definidos: estudos ou documentos realizados em humanos que indicassem alternativas terapêuticas para o tratamento de infecção por COVID-19. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra por seis autoras, e foram extraídos os seguintes dados: autor, ano, tipo de estudo, país, características da população, descrição do tratamento (intervenção e comparador), desfechos e fonte de financiamento.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta do Instituto Joanna Briggs (Universidade de Adelaide, Austrália), que considera características como critérios de inclusão e exclusão de pacientes, definição de casos, avaliação padronizada dos desfechos e análise estatística (Munn, 2019). A síntese de resultados foi feita de forma descritiva. Tabelas foram elaboradas para facilitar a visualização dos dados.

Quadro 1 - Fontes de informação e estratégias de busca.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE TÍTULOS
PUBMED	(("Coronavirus"[Mesh] OR "CoV"[all fields] OR "Coronavirus Infections"[Mesh] OR "Wuhan coronavirus"[All Fields] OR "human coronavirus"[All Fields] OR "Coronavirus NL63, Human"[Mesh] OR "Coronavirus OC43, Human"[Mesh] OR "Coronavirus 229E, Human"[Mesh] OR covid-19) AND ("Antiviral Agents"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh] OR	0

	drug[All Fields] OR "Emergency Treatment"[Mesh])) AND "Treatment Outcome"[MeSH Terms] AND ("2020/01/29"[PDAT] : "2020/02/27"[PDAT])	
EMBASE	('coronaviridae'/exp OR 'coronaviridae' OR cov OR 'coronavirus infection'/exp OR 'coronavirus infection' OR 'wuhan coronavirus' OR 'human coronavirus'/exp OR 'human coronavirus' OR 'human coronavirus nl63'/exp OR 'human coronavirus nl63' OR 'human coronavirus oc43'/exp OR 'human coronavirus oc43' OR 'human coronavirus 229e'/exp OR 'human coronavirus 229e' OR 'covid-19') AND ('antivirus agent'/exp OR 'antivirus agent' OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'drug'/exp OR 'drug' OR 'emergency treatment'/exp OR 'emergency treatment') AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome') AND [29-1-2020]/sd NOT [27-2-2020]/sd	5
Biblioteca Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Coronavirus 229E, Human] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Coronavirus NL63, Human] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Coronavirus OC43, Human] explode all trees #6 human coronavirus #7 wuhan coronavirus #8 cov 108 #9 covid-19 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 Publication Year from 2020 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Mar 2020, in Trials	1
ClinicalTrials	"Coronavirus" OR "CoV" OR "Coronavirus Infections" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan coronavirus" OR "human coronavirus" OR "Coronavirus NL63, Human" OR "Coronavirus OC43, Human" OR "Coronavirus 229E, Human" | Last update posted from 01/29/2020 to 02/27/2020	62
BVS	tw:((tw:((mh:("Coronavirus" OR "Infecções por Coronavirus" OR "Coronavirus Humano NL63" OR "Coronavirus Humano OC43" OR "Coronavirus Humano 229E")) OR tw:(wuhancoronavirus) OR tw:(humancoronavirus) OR tw:("cov" OR "covid-19"))) AND (tw:((mh:("Antivirais")) OR (mh:("Terapêutica")) OR tw:(drug) OR (mh:("Tratamento de Emergência")))) AND (tw:((mh:("Resultado do Tratamento"))))) (year_cluster:[2020 TO 2020])	0
Global Index Medicus	tw:((tw:(coronavirus OR "coronavirus infections" OR "wuhan coronavirus" OR "2019 ncov" OR covid-19))) AND (year_cluster:[2020 TO 2020])	16
TOTAL	84	

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Foram identificados 144 registros, cujos títulos e resumos foram triados. Cinquenta e nove textos completos foram avaliados e foi incluída **1 série de casos sobre o tratamento de infecções por COVID-19, 40 registros de ensaios clínicos em andamento sobre intervenções terapêuticas para infecções por COVID-19 e 59 documentos governamentais contendo informações sobre infecções por COVID-19 (literatura cinzenta, Apêndice 3).** O processo de busca e seleção de estudos está descrito no Apêndice 1. O Apêndice 4 apresenta os artigos excluídos e os motivos para sua remoção.

Resultados do estudo incluído

A série de casos (baseada em registros hospitalares) foi conduzida em Wuhan, China, entre dezembro de 2019 e janeiro de 2020. Foram avaliados 41 pacientes (30 homens e 11

mulheres, idade entre 25 e 64 anos) com diagnóstico confirmado para infecção por COVID-19, por meio do teste RT-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real - análise de amostras respiratórias: *swab* nasal, da faringe, fluido broncoalveolar, escarro ou aspirado brônquico) (Huang et al. 2020).

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia (medicamento não especificado no artigo), 38 foram tratados com o antiviral oseltamivir(via oral, 75mg) e 9 pacientes fizeram o uso do corticoesteróide metilprednisolona, 40 a 120mg por dia (em casos de pneumonia grave adquirida na comunidade).

O suporte de oxigênio foi necessário em todos os casos, sendo que 27 utilizaram cânula nasal, 10 receberam ventilação não invasiva ou cânula nasal de alto fluxo, 2 receberam ventilação mecânica invasiva e 2 receberam ventilação mecânica invasiva e ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea). Dentre os 41 pacientes, 29% apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo como principal complicação e 13 pacientes foram para a unidade de tratamento intensivo. Por fim, 7 pacientes foram mantidos hospitalizados, 28 receberam alta e 6 foram a óbito. Os autores sugerem que o uso de corticoesteróides pode estar relacionado ao atraso no clearance viral, e, portanto, não deveria ser usado de forma rotineira (Huang et al. 2020).

O estudo de Huang e colaboradores atendeu a 7 dos 10 critérios avaliados conforme a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica para série de casos. Dentre os pontos negativos, observa-se que o estudo não descreve claramente a relação entre os desfechos e os tratamentos recebidos pelos pacientes, impossibilitando discussão sobre benefício de uma terapia em relação à outra. Entretanto, cabe ressaltar que séries de casos não são estudos comparativos, e algumas análises são limitadas nesse contexto.

Ensaios clínicos em andamento

A maioria dos registros identificados é de ensaios clínicos randomizados de fase 2, 3 e 4 (Apêndice 2). Grande parte dos estudos ainda não está na fase de recrutamento dos participantes, e possuem previsão de término ainda no decorrer do ano de 2020. O país com maior número de registros é a China. A idade da maioria dos participantes nos estudos é acima de 18 anos, e poucos estudos incluem crianças.

As alternativas terapêuticas sob análise dos estudos incluem:

- Antivirais: remdesivir, Arbidol (Umifenovir), oseltamivir;
- Antirretrovirais: lopinavir/ritonavir, darunavir, cobicistate;
- Antibióticos: carrimicina;
- Imunossupressores: talidomida, fingolimode;

- **Hormônios:** timosina;
- **Terapias celulares:** aerossóis dos exossomos derivados de células-tronco mesenquimais adiposas alogênicas, células natural killer;
- **Modulação da resposta celular:** interferon alfa 2b, interferon beta 1b;
- **Corticoesteróides:** metilprednisolona;
- **Mucolítico:** cloridrato de bromexina;
- **Imunoglobulinas:** imunoglobulina intravenosa, imunoglobulina de pacientes curados;
- **Micronutrientes:** vitamina C;
- **Medicina tradicional chinesa:** Yin Hu Qing Wen, xi yan ping (anti-inflamatório e antiviral);
- **Antimalárico:** hidroxicloroquina;
- **Anticorpos monoclonais:** mepolizumabe, bevacizumabe, enzima conversora da angiotensina (ECA 2) recombinante humana;
- **Antiinflamatório e antifibrótico:** pirfenidona.

Os principais comparadores considerados nos estudos são: tratamento padrão, placebo, medicina tradicional chinesa, terapias de suporte como oxigenioterapia.

Dentre os desfechos avaliados nos estudos clínicos em andamentos, destacam-se: cura clínica; taxa de não detecção viral em amostras como: saliva e aspirados do trato respiratório; melhora da sintomatologia clínica; função respiratória; febre; tosse; inflamação pulmonar; efeitos adversos; mortalidade e taxa de sobrevida.

Literatura cinzenta

Foram identificados 59 documentos contendo orientações para o manejo de infecções por COVID-19 (Apêndice 3). Essas diretrizes, protocolos e manuais apresentam informações relacionadas ao conceito da infecção, história natural da doença e instruções para diagnóstico laboratorial. A maioria dos documentos **informa medidas para entrada de viajantes em portos, aeroportos e fronteiras,** visando estabelecer estratégias específicas para a prevenção de novas infecções, sobretudo aquelas relacionadas ao contato com pessoas que viajaram a regiões endêmicas. Muitos países baseiam suas recomendações nos guias e orientações da OMS, variando em nível de detalhamento e em público alvo (leigo, profissionais de saúde).

Dentre os documentos institucionais identificados, apenas seis apresentam recomendações relacionadas ao tratamento de infecções por COVID-19, a saber: antirretrovirais (China, Rússia e Espanha), antivirais (China, México, Líbano, Suécia, Rússia e Espanha), antimalárico (China), imunoglobulinas (China), interferons (China, Rússia, Espanha) e imunoterapia (China).

Acerca do tratamento, o governo da Espanha publicou um guia clínico, no qual fala que, apesar de não haver tratamento recomendado, existem vários ensaios clínicos em andamento, o que pode possibilitar acesso a tratamento antiviral. Esse guia não recomenda o uso de corticoides de forma rotineira, e o uso de antibióticos deve ser considerado somente se a clínica do paciente sugerir infecção bacteriana. Ademais, esse guia não recomenda o uso de oseltamivir, a menos que haja co-infecção com influenza (Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus, 2020).

O Protocolo de manejo clínico para o COVID-19, do Ministério da Saúde (Brasil, 2020) recomenda algumas medidas suporte para o controle dos sintomas, como uso de oxigenioterapia, ventilação pulmonar (mecânica, invasiva e não invasiva), antibioticoterapia e tratamento conservador de fluidos. Esse documento também recomenda não utilizar corticosteróides rotineiramente na conduta terapêutica.

Ademais, de 75 países com casos confirmados, 40 não publicaram documentos oficiais contendo orientações acerca de informações sobre o COVID-19, apenas informações presentes em portais de notícias e endereços eletrônicos.

DISCUSSÃO

Sumário das evidências

Os pacientes infectados com 2019-nCoV estão sendo recrutados em estudos randomizados para avaliar a eficácia de diferentes medicamentos, principalmente dos antivirais e antirretrovirais. Antibióticos, antiinflamatórios, corticoesteróides, terapias celulares, anticorpos monoclonais, medicamentos moduladores da resposta celular, medicina tradicional chinesa, micronutrientes, antimaláricos, imunossupressores, imunoglobulinias e hormônios também estão sendo avaliados em ensaios clínicos acerca de sua eficácia e segurança.

O uso de antivirais e antibióticos foi utilizado de forma empírica na série de casos identificada, e o corticoesteróide metilprednisolona foi utilizado em casos graves de pneumonia. Entretanto, o real benefício e segurança desse medicamento no tratamento das infecções por COVID-19 ainda não está claro. Nesse sentido, a OMS e outras instituições como o Ministério da Saúde brasileiro não recomendam o uso rotineiro de corticoesteróides sistêmicos(WHO, 2020b; Brasil, 2020).

Ademais, diversos países da América Latina como Brasil, Colômbia, Argentina e Peru estão adotando medidas de segurança e prevenção de novas infecções, sobretudo em portos, aeroportos

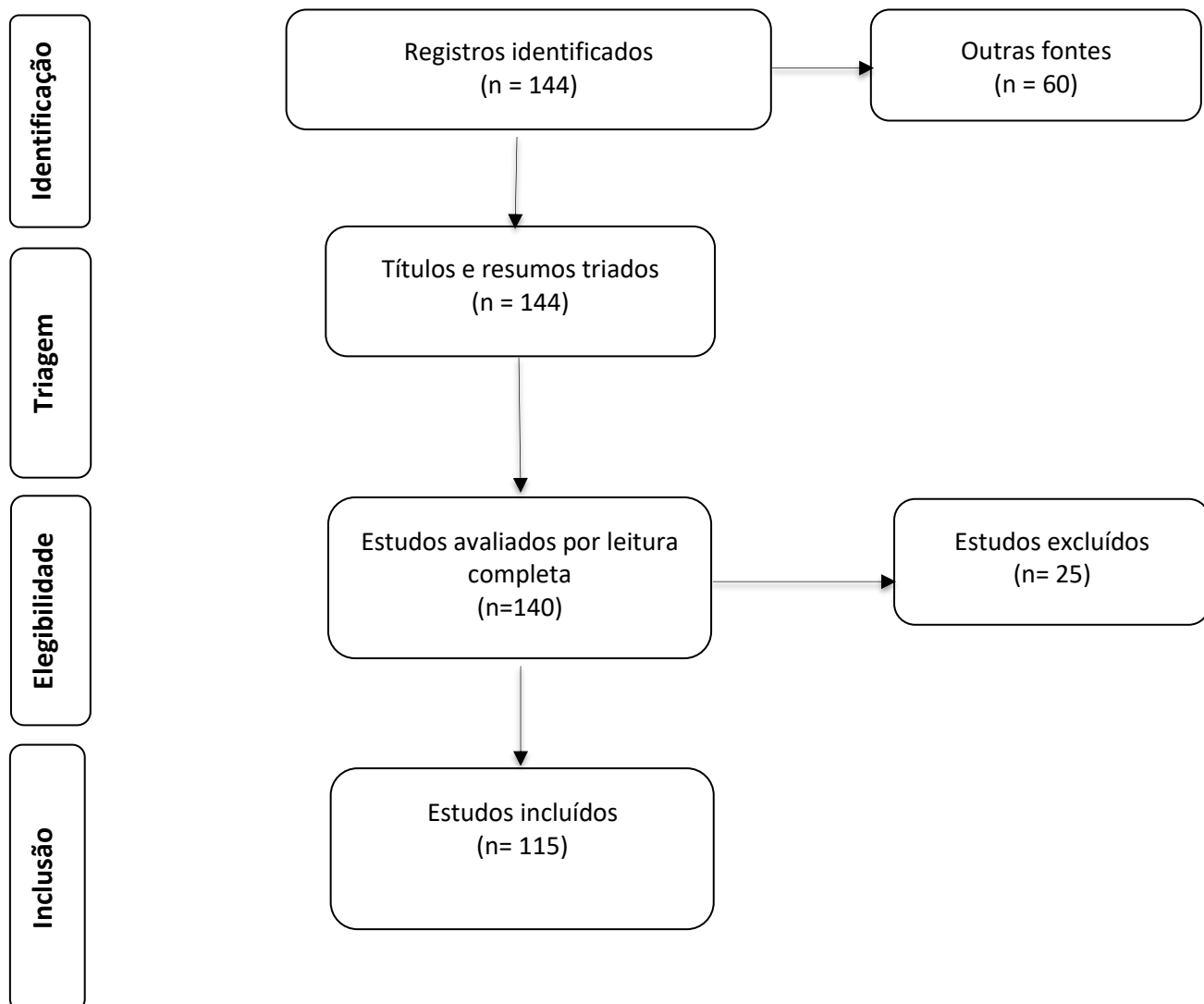
e fronteiras, tendo em vista o crescente retorno de pessoas que viajaram para regiões endêmicas (China e Itália, por exemplo).

A revisão rápida realizada anteriormente apresentou diversos estudos registrados para o desenvolvimento de vacinas. Entretanto, é pouco provável que haja uma vacina viável em menos de 12 a 18 meses (Lancet, 2020).

CONCLUSÃO

Ainda não foram identificadas alternativas terapêuticas por meio de ensaios clínicos randomizados recomendadas para o tratamento de infecções por COVID-19. Vários estudos clínicos estão em andamento avaliando a eficácia e segurança de medicamentos de diferentes classes, suplementos nutricionais e intervenções da medicina chinesa em pessoas com infecção confirmada por COVID-19. Diferentes países recomendam práticas de prevenção e promoção da saúde visando o controle de infecções por COVID-19. **Recomenda-se atualização periódica da presente revisão para monitoramento das evidências científicas à medida que se tornam disponíveis.**

APÊNDICE 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos

Identificação
Triagem
Elegibilidade
Inclusão
Registros identificados
(n = 144)
Outras fontes
(n = 60)
Títulos e resumos triados
(n = 144)
Estudos avaliados por leitura completa
(n=140)
Estudos excluídos
(n= 25)
Estudos incluídos
(n= 115)

Apêndice 2 – Características dos ensaios clínicos em andamento.

País, NCT number e status	Data de início do estudo	Data estimada dos resultados primários	Objetivo	População (n, sexo, idade, tipo de coronavírus)	Intervenção	Comparador	Desfecho
China NCT04252118 EC*, Não randomizado Fase 1, em recrutamento	27 de janeiro de 2020	Dezembro 2021	Investigar a segurança e a eficiência das células-tronco mesenquimais (CTMs) no tratamento de pacientes com pneumonia infectados com 2019-nCoV.	20 participantes 18 a 70 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Tratamento convencional com células-tronco mesenquimais (CTM)** **Doses: 3 vezes (CTM 3.0 * 10E7 por via intravenosa nos dias 0, 3 e 6).**	**Tratamento convencional sem células-tronco mesenquimais (CTM)**	**Desfecho primário:** Avaliação da melhoria da pneumonia e eventos adversos relacionados ao tratamento **Desfecho secundário:** Melhoria dos sintomas clínicos, eficácia do tratamento, marcadores da função orgânica, imunológica e infecção.
China NCT04280588 EC, Não randomizado Fase 2, em recrutamento	22 de fevereiro de 2020	1 de julho de 2020	Determinar a eficácia do fingolimode (FTY720) no tratamento de novas pneumonias causadas por coronavírus (COVID-19)	30 participantes 18 a 70 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo 2019-nCoV e pneumonia comum	**Droga: Fingolimod 0,5 mg** **Dose: 0,5 mg de fingolimod por via oral uma vez ao dia, por três dias consecutivos.**	**Grupo controle sem intervenção**	**Desfecho primário:** alteração da gravidade da pneumonia nas imagens de raios X [Período de tempo: 5 dias após o tratamento com fingolimod.
China, Zhejiang NCT04273763 ECR*	16 de fevereiro de 2020	30 de abril de 2020	Avaliação da eficácia e segurança dos comprimidos de cloridrato de	60 participantes 18 a 70 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Tratamento:** **Droga: Comprimidos de cloridrato de bromexina**	**Grupo de controle, não recebeu os comprimidos de cloridrato de bromexina, mas**	**Desfecho primário:** taxa de agravamento da doença: dificuldade respiratória, RR ≥ 30 vezes / min; SpO2 ≤ 93% em repouso; pressão parcial

Recrutamento por convite em andamento			bromexina combinados com tratamento padrão / tratamento padrão em pacientes com suspeita e leve pneumonia por coronavírus novo (COVID-19)	Pacientes confirmados com 2019-nCoV/COVID-19 e pacientes diagnosticados clinicamente como casos suspeitos.	**Droga: Grânulos de hidrocloridrato de arbidol** **Droga: Interferon humano recombinante α2b Spray** **Dose: não informado**	**recebeu grânulos de hidrocloridrato de arbidolInterferon α2b Spray recombinante humano**	arterial de oxigênio (PaO2) / concentração de oxigênio (FiO2) ≤ 300mmHg e recuperação clinica após 14 dias de medicação. **Desfecho secundário:** melhora clinica, índice de oxigenação, esultados negativos de ácido nucleico de COVID-19 e recuperação de TC, melhora da tosse, dispneia e outros.
China NCT04286503 ECR Fase 4, Ainda não está recrutando	23 de fevereiro de 2020	28 de fevereiro de 2021	Eficácia e segurança do tratamento com carrimicina em pacientes com nova doença infecciosa por coronavírus (COVID-19): um estudo multicêntrico, randomizado e controlado	520 participantes 18 a 75 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Tratamento por 30 dias com:** **Droga: Carrimicina tratamento básico + carrimicina** **Dose: não informado**	**Comparador ativo: lopinavir / ritonavir ou Arbidol ou fosfato de cloroquina qualquer tratamento básico + comprimidos de lopinavir / ritonavir ou fosfato de arbidol ou cloroquina**	**Desfecho primário:** controle da febre, tempo de resolução da inflamação pulmonar e Conversão negativa (%) de 2019-nCOVRNA em gargarejo (esfregaços na garganta) no final do tratamento.
China NCT04273529 ECR Fase 2, Ainda não está recrutando	20 de fevereiro de 2020	30 de junho de 2020	Tratamento Eficácia e segurança da talidomida no tratamento adjuvante da pneumonia moderada por novos coronavírus(COVI	100 participantes 18 anos ou mais (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Droga: talidomida** **Dose: 100mg, por 14 dias.**	**Droga: placebo** **Dose: 100mg por 14 dias.**	**Desfecho primário:** recuperação clinica e critérios de normalização e alívio da febre por 28 dias. **Desfecho secundário:** melhora da tosse, melhora respiratória e outros.

			D-19): um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo, placebo, paralelo e controlado				
China NCT04273646 ECR Ainda não está recrutando	16 de fevereiro de 2020	15 de fevereiro de 2022	Tratamento Investigar a eficiência e segurança células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano (UC-MSCs)no tratamento de novas pneumonias graves por coronavírus	48 participantes 18 a 65 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Tratamento convencional mais Biológico: UC-MSCs: Os participantes receberão tratamento convencional mais 4 vezes de UC-MSCs (0,5 * 10E6 UC-MSCs / kg de peso corporal por via intravenosa no Dia 1 - Dia 3 - Dia 5 - Dia 7).**	**Sem terapia de UC-MSCs, mas o tratamento convencional deve ser recebido. Os participantes receberão tratamento convencional mais 4 vezes de placebo por via intravenosa no Dia 1 - Dia 3 - Dia 5 - Dia7).**	**Desfecho primário:** melhoria da pneumonia **Desfecho secundário:** eventos adversos agudos e crônicos, marcador para eficácia do tratamento, função orgânica, infecção, imunológica e outros.
China NCT04273321 ECR Recrutamento	14 de fevereiro de 2020	30 de maio de 2020	Tratamento Explorar a eficácia e segurança dos glicocorticóides no tratamento de novas pneumonias por coronavírus	400 participantes 18 anos ou mais (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Droga: Metilprednisolona Dose: 1mg / kg / dia via intravenosa por 7 dias.**	**Sem Intervenção**	**Desfecho primário:** incidência de falha do tratamento em 14 dias **Desfecho secundário:** cura clínica em 14 dias, duração do vírus, mortalidade e Taxa de admissão na UTI em 30 dias.
China NCT04275388 ECR	14 de fevereiro de 2020	14 de dezembro de 2021	Tratamento Avaliar e comparar a	348 participantes	**Droga: injeção Xiyanping**	**Droga: Lopinavir / ritonavir,**	**Desfecho primário:** recuperação clinica.

Ainda não está recrutando			segurança e eficácia da injeção de Xiyanping em pacientes com pneumonia 2019-nCoV.	18 a 70 anos (adulto, idoso) Qualquer sexo	**Dose: 10-20 ml por dia, Qd, o máximo diário não excede 500 mg (20 ml) + Comprimidos de Lopinavir / ritonavir, 2 vezes ao dia, 2 comprimidos de cada vez; nebulização com interferon alfa**	**nebulização com interferon alfa Dose: Comprimidos de Lopinavir / ritonavir, 2 vezes ao dia, 2 comprimidos de cada vez; nebulização com interferon alfa**	**Desfecho secundário:** controle da febre, alívio da tosse, Tempo negativo do vírus e melhora da pneumonia até o dia 14.
NCT04285190 Ainda não recrutando	26 de fevereiro de 2020	15 de junho de 2020	Investigar o efeito de T89 em melhorar a saturação de oxigênio e os sintomas clínicos em pacientes com a doença do coronavirus 2019 (COVID-19)	120 a 140 pacientes homens e mulheres diagnosticados com o tipo não crítico de pneumonia por coronavirus (COVID-19)	**30 comprimidos de T89 via oral, por 10 dias, além de tratamento padrão (droga antiviral + antibiótico + terapia com oxigênio + decocção de Medicina Tradicional chinesa)**	**Tratamento padrão somente (droga antiviral + antibiótico + terapia com oxigênio + decocção de Medicina Tradicional chinesa) por 10 dias**	**Desfecho primário:** Tempo para recuperação da saturação de oxigênio ao nível normal (≥97%); proporção de pacientes com nível normal de saturação de oxigênio depois do tratamento; duração total de inalação de oxigênio; mudança de fluxo de oxigênio por tempo; mudança de concentração de oxigênio por tempo.
China NCT04273581 Ainda não recrutando	18 de fevereiro de 2020	30 de abril de 2020	Avaliar a eficácia e segurança da talidomida combinada com terapia adjuvante de dose baixa de hormônio para pacientes com COVID-19	40 participantes, maiores de 18 anos, com infecção por COVID-19	**Talidomida, com terapia de base (α-interferona, abidol, metilprednisolona)**	**Placebo, com terapia de base (α-interferona, abidol, metilprednisolona)**	**Desfecho primário:** Tempo até melhora clínica; status clínico; tempo até alta hospitalar; mortalidade por todas as causas; duração da: ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea, suplementação de oxigênio, entre outros

China NCT04275414 Recrutando	19 de fevereiro de 2020	Abril de 2020	Avaliar o efeito de bevacizumabe para tratar lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo, assim como redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 grave e crítico, por meio da supressão do edema pulmonar	20 participantes de 18 a 80 anos com COVID-19 e comprometime nto pulmonar (exudato inflamatório ou efusão pleural)	**Bevacizumabe mais terapia regular sob monitoramento com eletrocardiograma**	**Sem comparador**	**Desfecho primário:** Razão entre a pressão parcial do oxigênio arterial (PaO2) e a fração de inspiração de oxigênio (FiO2) em 24 horas, 72 horas e 7 dias
Estados Unidos NCT04280705 Recrutando	21 de fevereiro de 2020	1 de abril de 2023	Avaliar a eficácia clínica de diferentes agentes terapêuticos em relação a braço de controle em pacientes hospitalizados com COVID-19	394 participantes de 18 a 99 anos, com infecção confirmada pelo novo coronavirus (SARS-CoV-2)	**Remdesivir**	**Placebo**	**Desfecho primário:** Porcentagem de sujeitos que relatam cada classificação de gravidade na escala ordinal de 7 pontos após 15 dias de tratamento
China NCT04287686 Ainda não recrutando	27 de fevereiro de 2020	Abril de 2020	Estudo clínico piloto *open label*, randomizado, controlado em pacientes com COVID-19, para obter dados preliminares biológicos,	24 participantes com COVID-19. É esperado ter pelo menos 12 pacientes passíveis de avaliação em cada grupo	**Enzima conversora de angiotensina 2 recombinante humana (rhACE2) e tratamentopadrão**	**Tratamentopadrãos em placebo**	**Desfecho primário:** Temperatura corporal ao longo do tempo (febre) e carga viral ao longo do tempo

			fisiológicos e clínicos de COVID-19 tratado com rhACE2, para ajudar a determinar se um ensaio de fase 2B subsequente é necessário				
China NCT04251767 Recrutando por convite	5 de fevereiro de 2020	2 de abril de 2020	Avaliar o desfecho de transplante de lavado de microbiota em combinação com terapia padrão para pacientes com pneumonia pelo novo coronavirus-2019, especialmente para pacientes com condições de disbiose	40 participantes, de 14 a 70 anos, com pneumonia causada pelo novo coronavirus (tipo grave)	**Suspensão de lavado de microbiota via tubo nasogástrico (ou nasojejunal ou oral), combinado a terapia padrão**	**Placebo (suspensão comestível da mesma cor que a suspensão de lavado de microbiota), combinado a terapia padrão**	**Desfecho primário:** Número de participantes que melhoraram do tipo severo para o tipo comum em 2 semanas
China NCT04251871 Recrutando	5 de fevereiro de 2020	22 de fevereiro de 2021	Avaliar se medicamentos da Medicina Tradicional Chinesa são efetivos e seguros para tratar infecção pelo 2019-nCoV	150 participantes entre 14 e 80 anos, com infecção pelo 2019-nCoV confirmada	**Grânulos de medicamentos da Medicina Tradicional Chinesa, e medicamentos convencionais (terapia com oxigênio, alfa interferona, e lopinavir/ritonavir)**	**Medicamentos convencionais (terapia com oxigênio, alfa interferona, e lopinavir/ritonavir)**	**Desfecho primário:** Tempo para remissão complete dos sintomas associados a infecção pelo 2019-nCoV (avaliaçãoem 28 dias)

China NCT04261907 Ainda não recrutando	10 de fevereiro de 2020	31 de maio de 2020	Com base na terapia antiviral com arbidol, o objetivo é avaliar e comparar a eficácia e segurança do ASC09 com ritonavir e lopinavir/ritonavir em pacientes com pneumonia causada por 2019-nCoV	160 participantes, entre 18 e 75 anos, com pneumonia causada por 2019-nCoV confirmada	**ASC09/ritonavir, em conjunto com tratamento convencional padronizado**	**Lopinavir/ritonavir, em conjunto com tratamento convencional padronizado**	**Desfecho primário:** Incidência de eventos adversos compostos, avaliada em 14 dias
China NCT04260594 ECR Fase 4, em recrutamento	7 de fevereiro de 2020	1 de julho de 2020	Investigar eficácia e a segurança do arbidol no tratamento da pneumonia infectada com 2019-ncov	380 participantes 18 a 75 anos Qualquer sexo	**Arbidol**	**Tratamento convencional**	**Desfecho primário:** Taxa de conversão negativa por vírus na primeira semana,Taxa de conversão negativa por vírus, taxa antipirética, tempo de alívio dos sintomas
China NCT04280224 ECR Fase 1, em recrutamento	20 de fevereiro de 2020	30 de dezembro de 2020	Avaliar a segurança e a eficiência das células NK em combinação com a terapia padrão para pacientes com pneumonia infectados com 2019-nCoV	30 participantes Qualquer idade e sexo	**Células natural killer (NK)**	**Tratamento convencional**	**Desfecho primário:** Melhoria dos sintomas clínicos, incluindo a duração da febre, melhoria dos sintomas clínicos, incluindo frequência respiratória

China NCT04268537 ECR Fase 2, ainda não está recrutando	10 de fevereiro de 2020	31 de outubro de 2020	Investigar a eficácia de PD-1 e timosina em pacientes com pneumonia grave associada a linfocitopenia em 2019 nova infecção por coronavírus	30 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Grupo A: anticorpo bloqueador PD-1 + tratamento padrão** **Grupo B: Timosina + tratamento padrão**	**Tratamento de suporte**	**Desfecho primário:** pontuação na lesão pulmonar,contagem absoluta de linfócitos, nível sérico de PCR, PCT e IL-6, Pontuação do SOFA, taxa de mortalidade, dias sem ventilação e dias livres de UTI
China NCT04252885 ECR Fase 4, em recrutamento	28 de janeiro de 2020	31 de julho de 2020	Analisar a eficácia do lopinavir mais ritonavir e arbidol no tratamento de novas infecções por coronavírus	125 participantes 18 a 80 anos Qualquer sexo	**Grupo A: Umifenovir (Arbidol)** **Grupo B: Lopinavir/ritonavir**	**Tratamento padrão**	**Desfecho primário:** A taxa de inibição de vírus, temperatura corporal, função respiratória de prorrogação da doença
China NCT04252664 ECR Fase 3, em recrutamento	12 de fevereiro de 2020	27 de abril de 2020	Avaliar a eficácia e segurança de remdesivir em pacientes hospitalizados com doença respiratória 2019-nCoV leve ou moderada	308 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Remdesivir**	**Remdesivir placebo**	**Desfecho primário:** Tempo para recuperação clínica, taxa de mortalidade, frequência da progressão respiratória
China NCT04261426 ECR Fase 2 e 3, ainda não está recrutando	10 de fevereiro de 2020	30 de junho de 2020	Avaliar a eficácia e a segurança da Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) em combinação com o tratamento padrão para pneumonia grave	80 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Imunoglobulina intravenosa**	**Cuidados padrão**	**Desfecho primário:** Melhoria clínica baseada na escala de 7 pontos, escore menor de lesão pulmonar de Murray, escore menor de lesão pulmonar de Murray,mortalidade em 28 dias, duração da ventilação mecânica, duração da hospitalização, proporção de

			por coronavírus (2019-nCoV) 2019				pacientes com resultados negativos de RT-PCR
China NCT04255017 Coorte controlado, prospectivo, randomizado Fase 4, ainda não está recrutando	1 de fevereiro de 2020	1 de julho de 2020	Avaliar a eficácia do cloridrato de abidol ,oseltamivir e lopinavir / ritonavir no tratamento da pneumonia viral 2019-nCoV	400 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Grupo A: Cloridrato de Abidol Grupo B: Oseltamivir Grupo C: Lopinavir / ritonavir**	**Tratamento de suporte**	**Desfecho primário:**taxa de remissão da doença e tempo para recuperação pulmonar **Desfecho secundário:** taxa de não febre, taxa de remissão dos sintomas respiratórios
China ECR fase 4 Ainda não está recrutando NCT04254874	Estimada: 1 de fevereiro de 2020	Estimada: 1 de junho de 2020	Avaliar a eficácia da Interferonatomiz ation no tratamento da 2019-nCoV	100 participantes idade acima de 18 anos qualquer sexo	**Cloridrato de Abidol Dose: 0,2 g uma vez, três vezes ao dia, duas semanas Cloridrato de Abidol combinado com Iautomização por interferon Dose: Hydrchloride: 0,2 g uma vez, 3 vezes ao dia, duas semanas; Atomização por interferon (PegIFN-α-2b): 45ug, adicionar à água estéril 2ml, duas vezes ao dia, duas semanas**	**Nenhum comparador**	**Desfecho primário:** Taxa de remissão da doença; tempo de recuperação dos pulmões; taxa de ausência de febre; taxa de recuperação da imagem pulmonar; taxa de remissão de sintomas respiratórios; taxa de CRP,ES, critério bioquímico , taxa de RNA não detectável.

China ECR fase 2 e 3 Ainda não está recrutando NCT04278963	Estimada: fevereiro de 2020	Estimada: janeiro de 2021	Avaliar a eficácia do tratamento da infecção pelo CoVID-19 com decocção YinhuQing Wen	300 participantes todas as idades, qualquer sexo	**A decocção YinHuQingWen (Granula) consiste em 12 fitoterápicos chineses como madressilva, Polygonumcuspidatum, Schizonepeta, epimediumLongspur, etc. Todos os 12 fitoterápicos com dose de um dia serão decoctados em 600ml e embalados em 3 sacolas será dado um saco (200 ml) por vez, três vezes ao dia, por 10 dias. Decocção YinHuQingWen(dose baixa) Dose: Esta intervenção é administrada como dose de 10% de decocção YinHuQingWen. A dose de 10% dos 12 medicamentos fitoterápicos na decocção YinHuQingWen será decoctada em 600ml e**	**Tratamento com medicina chinesa; Dose: Esta intervenção será realizada com decocção da medicina chinesa com base na diferenciação dos sintomas dos pacientes por 10 dias. Tratamento com medicina ocidental padrão Dose: O tratamento padrão da medicina ocidental está de acordo com o protocolo de tratamento da infecção por CoVID-19, de acordo com as diretrizes aprovadas pela Comissão Nacional de Saúde da China**	**Desfecho primário:** Tempo médio de recuperação; tempo de teste negativo de CoVID-19 RTPCR nas amostras de trato respiratório superior; tempo de defervescência(naqueles com febre na inscrição); frequência de eventos adversos, mortalidade, frequência de progressão respiratória; tempo de tosse relatado como moderado ou ausente, tempo para dispneia relatado como moderado ou ausente.

					embalada em 3 sacas (200ml / sacola). Será dada uma sacola (200ml) por vez, três vezes ao dia, durante 10 dias.		
China Ensaio clínico não randomizado Ainda não está recrutando NCT04283825	Estimada: 22 de fevereiro de 2020	Estimada: 30 de abril 2020	Avaliar cuidado humanizado entre pacientes com COVID-19	100 participantes Qualquer idade, qualquer sexo	**Comportamental: reabilitação física e psicológica baseada no cuidado humanizado** *** Este regime de atendimento humanístico baseado em reabilitação psicológica e física é gerado a partir da experiência dos membros da equipe médica nacional em Wuhan, do nosso hospital. Além da terapia de rotina, aplicaremos esse regime abrangente de assistência humanística aos pacientes de acordo com sua condição. Os pacientes serão estratificados pela gravidade e receberão diferentes combinações de**	**Nenhum comparador**	**Desfecho primário:** tempo de recuperação, escala de autoavaliação de depressão, taxa de sobrevivência.

					atividades de reabilitação psicológica e física.		
China ECR fase 2 Ainda não está recrutando NCT04276688	Estimada: 10 de fevereiro de 2020	Estimada: 31 de janeiro 2020	Avaliar a eficácia da combinação de lopinavir/ritonavir ,ribavirin e IFN-beta no tratamento de nCoV	70 participantes, idade acima de 18 anos, qualquer sexo	**Lopinavir/ ritonavir; Dose: 400mg / 100mg duas vezes ao dia por 14 dias ribavirin; Dose: 400mg duas vezes ao dia por 14 dias Interferon Beta-1B Dose: Dia alternado da injeção subcutânea de 0,25 mg por 3 dias**	**Lopinavir / ritonavir Dose: 400mg / 100mg duas vezes ao dia por 14 dias**	**Desfecho primário:** ausência de infecção, tempo de ter resultado negativo na saliva, tempo até a recuperação clínica, hospitalização, mortalidade, reação imune, efeitos adversos
China ECR fase 3 Ainda não está recrutando NCT04261270	Estimada: 1 de fevereiro de 2020	Estimada: 1 de maio de 2020	Avaliar a eficácia de ASC09F e ritonavir no tratamento de 2019-nCoV	60 participantes, idade 18 a 55 anos	**ASC09F e Oseltamivir Dose: Comprimidos ASC09F: um comprimido (400 mg / comprimido) duas vezes por dia durante 14 dias; comprimido de Oseltamivir: 75 mg, uma vez por dia Ritonavir e Oseltamivir Dose: Ritonavir em comprimidos: três comprimidos (100 mg / comprimido) duas vezes por dia durante**		**Desfecho primário:** taxa de efeito adverso, tempo até remissão clínica, taxa de ausência de febre, de tosse, de dispneia, de necessidade de oxigênio, de detecção viral de RNA, de ventilação mecânica, de admissão no UTI.

					14 dias; Oseltamivir em comprimidos: 75 mg, uma vez por dia Oseltamivir: 75mg, uma vez ao dia		
China ECR fase 1 Ainda não está recrutando NCT04276987	Estimada: 15 de fevereiro 2020	Estimada: 31 de maio 2020	Avaliara a eficácia de inalação de aerossóis dos exossomos derivados de células-tronco mesenquimais (CTMs)adiposasalogênicas no tratamento de pacientes graves com nova pneumonia por coronavírus	30 participantes idade: acima de 18 anos até 75 anos qualquer sexo	**Exossomos derivados de CTMs** **Dose: 5 vezes a inalação de aerossóis de exossomos derivados de CTMs (2,0 * 10E8 nano vesículas / 3 ml no dia 1, dia 2, dia 3, dia 4, dia 5).**	**Nenhum comparador**	**Desfecho primário:** efeitos adversos, tempo até a melhorar clínica, número de pacientes em desmame de ventilação mecânica, duração de dias na UTI, duração de dias em ventilação mecânica, taxa de mortalidade, número de pacientes com melhoras de falência de órgãos.
China ECR fase 4 Ainda não está recrutando NCT04263402	Estimada: 1 de fevereiro de 2020	Estimada: 1 de junho de 2020	Avaliar a eficácia de dosagens diferentes de hormônios no tratamento de 2019 nCoV pneumonia grave	100 participantes, idade: acima de 18 anos, qualquer sexo	**Metilprednisolona (<40 mg/dia)** **Dose: Os pacientes do grupo I receberão tratamento sintomático básico de suporte, além de metilprednisolona (gotejamento intravenoso <40mg / d por 7 dias).**	**Nemhum comparador**	**Desfecho primário:** taxa de remissão da doença, taxa e tempo de início da fase crítica, taxa de temperatura normal, taxa de remissão de sintomas respiratórios, taxa de não detecção de RNA viral

					Metilprednisolona (40 ~ 80mg / d) **Dose: Os pacientes do grupo II receberão tratamento sintomático básico de suporte, além de metilprednisolona (gotejamento intravenoso de 40 ~ 80mg / d por 7 dias**		
China ECR fase 3 Ainda não está recrutando NCT04261517	Estimada: 6 de fevereiro 2020	Estimada: 31 de agosto 2020	Avaliar a eficácia e segurança de hidroxicloroquina no tratamento de pneumonia causada pelo 2019-nCoV	30 participantes, idade: acima de 18 anos, qualquer sexo	**Hidroxicloroquina** **Dose: hidroxicloroquina 400 mg por dia durante 5 dias, também fazem tratamentos convencionais**	**Tratamentos convencionais sem hidroxicloroquina**	**Desfecho primário:** ausência da taxa de virulência nos esfregaços de garganta ou trato respiratório inferior no terceiro dia,
China ECR fase 3 Ainda não está recrutando NCT04252274	Estimada: 30 de janeiro 2020	Estimada: 31 de agosto 2020	Avaliar a eficácia e segurança de Daranuvir e Cobicistat no tratamento de pneumonia causado pelo 2019-nCoV	30 participantes, qualquer idade	**Darunavir e Cobicistat** **Dose: Os indivíduos tomam darunavir e cobicistate um comprimido por dia durante 5 dias, também tomam tratamentos convencionais**	**Tratamentos convencionais sem darunavir e cobicistate.**	**Desfecho primário:** taxa de ausência da virologia nos esfregaçosde garganta ou do trato respiratório inferior no sétimo dia, taxa de ausência da virologia nos esfregaços de garganta, escarro e secreções do trato respiratório inferior no terceiro dia, efeitos adversos, taxa de gravidade da doença na segunda semana, taxa de mortalidade na segunda semana.

China ECR fase 2 Recrutando NCT04279197	Início: 15 de fevereiro de 2020	Estimada: dezembro de 2022	Avaliar a eficácia do tratamento de fibrose pulmonar devido a infecção com 2019-nCoV com FuzhengHuayu	136 participantes, idade: entre 18 e 65 anos, qualquer sexo	**FuzhengHuayue N-acetylcysteine** **Dose: Os participantes tomarão 1 N-acetilcisteína e 4 comprimidos de FuzhengHuayu três vezes ao dia por 24 semanas.** **N-acetylcysteinee placebo** **Dose: Os participantes tomarão 1 N-acetilcisteínacapcule e 4 comprimidos de placebo três vezes ao dia durante 24 semanas.**	**Tratamento básico e placebo** **N-acetylcysteine e placebo** **Dose: Os participantes tomarão 1 N-acetilcisteínacapcule e 4 comprimidos de placebo três vezes ao dia durante 24 semanas.**	**Desfecho primário:** alta resolução de tomografia computarizada, função pulmonar, caminhada de seis minutos,
China ECR, ainda não está recrutando NCT04264858	Estimada: 17 de fevereiro de 2020	31 de maio de 2020	Preparar a imunoglobulina de pacientes curados com pneumonia 2019-ncov, avaliar a eficácia e a segurança da imunoglobulina em pacientes curados com pneumonia 2019-ncov no tratamento de pneumonia aguda grave 2019-ncov	10 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo 2019-nCoV	**Imunoglobulina de pacientes curados** **Dose: 0,2 g / kg, intravenosa, uma vez ao dia, por 3 dias**	**Placebo**	**Desfecho primário:** Tempo para melhoria clínica

			e fornecer uma nova estratégia para a tratamento da pneumonia 2019-ncov.				
China ECR Fase 2, em recrutamento NCT04269525	Data real: 6 de fevereiro de 2020	30 de setembro de 2020	Descobrir se o tratamento com células tronco mesenquimais (UC-MSCs) é eficaz descobrir para curar a infecção por 2019-nCOV Pneumonia	Estimado: 10 participantes 18 a 75 anos Qualquer sexo	**Biológico: UC-MSCs** **Dose: infusão de UC-MSCs por via intravenosa no dia 1, dia 3, dia 5 e 7.**	**Sem comparador**	**Desfecho primário:** Prevenção, pressão Arterial Parcial (Índice de oxigenação) Desfecho secundário:
China ECR Fase 3, em recrutamento NCT04282902	Data real: 4 de fevereiro de 2020	1 de junho de 2020	Levantar as semelhanças na ocorrência e no desenvolvimento da doença (novo coronavírus) em comparação com a infecção por pneumonia por coronavírus em 2003,	147 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Pirfenidone** **Dose: via oral 3 vezes ao dia, 2 comprimidos de cada vez por 4 semanas**	**Tratamento padrão**	**Desfecho primário:** mudanças nos gases nos gases do sangue e no oxigênio do pulso, Mudança na pontuação do questionário de King para doença pulmonar intersticial, mudança na tomografia de tórax

China ECR Fase 3, em recrutamento NCT04257656	Data real: 6 de fevereiro de 2020	1 de maio de 2020	Avaliar a eficácia e segurança do remdesivir em pacientes hospitalizados com doença respiratória grave 2019-nCoV.	453 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Remdesivir** **Dose: 200 mg no dia 1, seguida por doses de manutenção de 100 mg uma vez ao dia por 9 dias.**	**Placebo**	**Desfecho primário:** tempo para melhoria clínica
China ECR Fase 2 e Fase 3, em recrutamento NCT04244591	Data real: 26 de janeiro de 2020	25 de dezembro de 2020	Avaliar a eficácia e segurança do glicocorticóide em combinação com o tratamento padrão para novas patentes de coronavírus 2019 (2019-nCoV) de 2019 com insuficiência respiratória aguda grave.	80 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Terapia com metilprednisolona** **Dose: 40 mg q12h por 5 dias**	**Tratamento padrão**	**Desfecho primário:** lesão pulmonar (diferença do escore de lesão pulmonar de Murray entre o grupo experimental e o grupo controle)
China ECR fase 2 Ainda não está recrutando NCT04264533	Estimada: 10 de fevereiro de 2020	Estimada: 30 de setembro de 2020	Avaliar a eficácia de infusão da vitamina C no tratamento de pneumonia grave pela infecção de 2019-nCoV	140 participantes 18 anos ou mais Qualquer sexo	**Vitamina C** **Dose: 24g de vitamina C serão infundidos no grupo experimental por dia durante 7 dias pela bomba de infusão com uma velocidade de 7ml / h**	**Água para infusão** **Dose: 50 ml de água para infusão serão infundidos por dia durante 7 dias pela bomba de infusão com uma velocidade de 7 ml / h.**	**Desfecho primário:** mortalidade de 28 dias, tempo de permanência na UTI, demanda por media de primeiros socorros, índices respiratórios, parâmetros ventilatórios

China ECR fase 1 e 2 NCT04275245	Estimada: 3 de fevereiro de 2020	Estimada: 31 de dezembro de 2020	Avaliar a eficácia de injeção de meplazumab para tratar 2019- nCoV	20 participantes 18 anos até 75 anos Qualquer sexo	**Meplazumab** **10mg de meplazumab por infusão intravenosa, todos os dias por 2 dias**	**Sem comparador**	**Desfecho primário:** detecção do vírus, recuperação da temperatura corporal, da frequência respiratória e da SPO2, taxa de recuperação de imagens pulmonares, alterações do status imunológico inflamatório.

Apêndice 3 – Documentos com orientações para manejo de infecções por COVID-19.

Recomendações de órgãos internacionais (n=7)

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
1	Mundial 01/02/2020 Organização Pan-americana de Saúde – OPAS/OMS	Guia laboratorial para detecção e diagnóstico de infecção por COVID-19	Instruções laboratoriais detalhadas com etapas a serem cumpridas para o adequado diagnóstico da infecção por COVID-19	Sem informações para tratamento.	https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&slug=laboratory-guidelines-for-detection-and-diagnosis-of-the-novel-coronavirus-2019-ncov-infection&Itemid=270&lang=es
2	União Europeia 10/02/2020 Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC)	Diretrizes para o uso de medidas não farmacêuticas para atrasar e mitigar o impacto de 2019-nCoV	Orientações sobre a aplicação de contramedidas não farmacêuticas para minimizar a propagação do novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) na população.	Sem informações para tratamento. Foco em medidas de proteção individual.	https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-guidelines-non-pharmaceutical-measures_0.pdf
3	Conselho da União Europeia 13/02/2020 Rascunho de conclusões do conselho sobre COVID-19	Relatório de reunião de Conselho da União Europeia	Consciente de que a situação epidemiológica ainda está em evolução, a União Europeia e os seus Estados-Membros devem continuar a agir decisivamente em conjunto para combater a ameaça causada pelo COVID-19 e para impedir a transmissão adicional do vírus 2019-nCoV que o causa. Para esse fim, o Conselho da União Europeia adotou as conclusões presentes no documento.	Os Estados-membro continuam demonstrando solidariedade e cooperação na identificação da fonte do vírus 2019-nCoV, no desenvolvimento do tratamento, na elaboração de diretrizes de gerenciamento, no compartilhamento da capacidade de diagnóstico e a otimização do uso de antivirais; No campo da pesquisa e desenvolvimento, os Estados-membro devem cooperar entre si e, quando apropriado, com a indústria e a academia, **para facilitar o desenvolvimento de uma vacina piloto contra o COVID-19 e o desenvolvimento de diagnósticos e antivirais**;	https://www.consilium.europa.eu/media/42546/st06013-re01-en20.pdf

4	União Europeia 25/02/2020 Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC)	Algoritmo para o gerenciamento de contatos de casos prováveis ou confirmados de COVID-19	Principais ações para contatos de casos prováveis ou confirmados de 2019-nCoV.	Sem informações para tratamento.	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/algorithm-management-contacts-probable-or-confirmed-covid-19-cases
5	União Europeia 25/02/2020 Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC)	Gestão de saúde pública de pessoas, incluindo profissionais de saúde, que tiveram contato com casos de COVID-19 na União Europeia - primeira atualização	Orientações às autoridades de saúde pública da UE / EEE sobre o gerenciamento de pessoas, incluindo profissionais de saúde, que tiveram contato com casos de COVID-19.	Sem informações para tratamento.	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-management-persons-including-health-care-workers-having-had-contact
6	União Europeia 25/02/2020 Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC)	Prevenção e controle de infecções para o atendimento de pacientes com 2019-nCoV em serviços de saúde	Orientações para estabelecimentos de saúde da UE / EEE e prestadores de cuidados de saúde sobre medidas de controle e prevenção de infecções durante o gerenciamento de casos suspeitos e confirmados de infecção por 2019-nCoV.	Sem informações para tratamento.	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-care-patients-2019-ncov-healthcare-settings
7	Organização Mundial da Saúde 28/02/2020	Tratamento clínico da infecção respiratória aguda grave quando houver suspeita de infecção por coronavírus (2019-nCoV): orientação provisória	Orientações provisórias sobre manejo clínico de pacientes com COVID-19.	Não há evidências atuais de ensaios clínicos randomizados para recomendar qualquer tratamento anti-nCoV específico para pacientes com suspeita ou infecção 2019 confirmada por nCoV. Os tratamentos não licenciados devem ser administrados apenas no contexto de ensaios clínicos aprovados eticamente ou no Quadro de uso emergencial de intervenções não registradas, com monitoramento rigoroso.	https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf

				Os protocolos de caracterização clínica estão disponíveis no site da nCOV da OMS 2019. A OMS estabeleceu a Plataforma Global de Dados Clínicos 2019-nCoV, para países membros a contribuir.	

Recomendações de países sobre o manejo de COVID-19 (n=52)

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
1	China 24/02/2020 Missão conjunta da OMS/China	Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19)	O objetivo geral da Missão Conjunta é informar rapidamente as autoridades nacionais (China) e internacionais, além de planejar os próximos passos na resposta ao surto em curso do novo coronavírus (COVID-19) e nas próximas etapas de prontidão e preparação para áreas geográficas ainda não afetadas.	Pacientes são tratados de acordo com as Diretrizes Clínicas Nacionais (6ª edição) da Comissão Nacional de Saúde Chinesa. **Não há agentes específicos antivirais ou imunomoduladores que melhoram comprovadamente os sintomas.** **Tratamentos em pesquisa incluem cloroquina, lopinavir/ ritonavir, interferon alfa, ribavirina e arbidol. Existe uso de medicamentos da medicina tradicional chinesa, mas seus efeitos também devem ser investigados.**	https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
2	China 03/03/2020 Comitê Nacional de Saúde da República Popular da China	7ª versão do plano de diagnóstico e tratamento de pneumonia causada pelo novo coronavirus	O documento trata do papel da medicina tradicional chinesa, do fortalecimento da integração da medicina tradicional chinesa e ocidental, da melhoria do sistema de consulta da medicina tradicional chinesa e ocidental e da promoção de bons resultados.	Acerca do tratamento antiviral, especificamente lopinavir/ ritonavir, deve-se observar os problemas de reações adversas, contraindicações e interações com outros medicamentos. **Adição de tocilizumabe para imunoterapia para pacientes com doença pulmonar extensa e pacientes graves e aqueles com níveis elevados de IL-6 detectados pelo laboratório.** A **infusão intravenosa de gama globulina pode ser considerada** em crianças com casos graves e críticos, conforme apropriado.	http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
3	China 03/03/2020 Comissão Nacional de Saúde da República da China	China CDC: Manuais multilíngues de controle de epidemias para COVID-19	O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças publicou um manual multilíngue crítico em inglês e francês para compartilhar as informações mais atualizadas sobre controle e prevenção do COVID-19 com outros países.	Tratamento antiviral: • **Inalação por atomização do Interferon-α** (para adultos: 5 milhões de U ou dose equivalente, adicionados com 2 ml de água de injeção estéril, inalação por atomização duas vezes por dia); • **Lopinavir / Ritonavir** (para adultos: 200 mg / 50 mg por comprimido, 2 comprimidos por porção, duas vezes ao dia, o curso do tratamento não deve exceder 10 dias); • **Ribavirina** (recomenda-se usá-lo **em combinação com Interferon-α ou Lopinavir / Ritonavir**, para adultos 500 mg cada injeção, iv. duas a três vezes ao dia, o curso do tratamento não deve exceder 10 dias); • **Fosfato de cloroquina** (para adultos: 500 mg, duas vezes ao dia, o curso do tratamento não deve exceder 10 dias); • **Arbidol** (para adultos: 200 mg, três vezes ao dia, o curso do tratamento não deve exceder 10 dias); • **Decocção de medicina tradicional chinesa** (diversos). Não é recomendado o uso de 3 ou mais medicamentos antivirais ao mesmo tempo.	http://en.nhc.gov.cn/2020-03/03/c_77246.htm
4	República da Coréia 02/02/2020 Ministério da Saúde e do Bem-estar	Notícia sobre reunião interna.	O documento relata uma reunião presidida pelo Primeiro Ministro, a qual discutiu a proibição de entrada de pessoas que viajaram para regiões de alto risco na China, entre outras definições.	Embora pacientes estejam sendo tratados com drogas antivirais existentes, sua eficácia ainda precisa ser verificada.	https://www.mohw.go.kr/eng/nw/nw0101vw.jsp?PAR_MENU_ID=1007&MENU_ID=100701&page=1&CONT_SEQ=352699
5	Itália 24/02/2020	Brochura informativa	“10 comportamentos a se seguir”	Orienta a população a não usar medicamentos antivirais ou antibióticos sem receita médica.	http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_o

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
	Ministério da Saúde				puscoliPoster_433_allegato.pdf
6	Itália 29/02/2020 Ministério da Saúde	Linhas de endereço de assistência do paciente crítico com COVID- 19	Diretrizes para terapia intensiva de pacientes com COVID-19.	Destaca a necessidade de **considerar as condições patológicas básicas do paciente para adaptar a condução terapêutica e avaliação do prognóstico.**	http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73530&parte=1%20&serie=null
7	Japão 25/02/2020 Basic Policies for Novel Coronavirus Disease Control	Diretrizes políticas sobre o que se deve fazer durante a epidemia.	Realizado pelo Comitê de Controle da Doença do Novo Coronavirus. O documento apresenta Políticas Básicas para controlar a infecção, apresentando medidas atuais e perspectivas de possíveis medidas futuras para responder a desenvolvimentos futuros.	**O tratamento é primeiramente conservador, além disso, é possível que medicamentos para outros vírus possam ser efetivos.** Providenciar informações apropriadas para profissionais de saúde sobre tratamento, ao mesmo tempo, também engajando no desenvolvimento de tratamentos, drogas, vacinas e kits de testes diagnósticos rápidos.	https://www.mhlw.go.jp/content/10200000/000603610.pdf
8	França 20/02/2020 Preparação epidêmica de riscos: Covid-19	Guia metodológico para profissionais de saúde.	Este guia metodológico faz parte de uma abordagem pragmática e fundamentada da situação saúde relacionada ao SARS-CoV-2 para permitir a apropriação por cada ator do sistema de saúde, a estrutura nacional para a resposta planejada e as boas práticas resultantes.	O manejo terapêutico é sintomático, em particular no manejo do sofrimento vital, de complicações ou de descompensação de uma patologia preexistente. Atualmente, não existe vacina ou tratamento sob autorização de mercado para o Covid-19, mas protocolos de pesquisa clínica estão em andamento. **Diagnóstico alternativo ou associado não deve ser negligenciado, a fim de evitar danos ao paciente e iniciar um possível tratamento anti-infeccioso probabilístico, oseltamivir e / ou antibiótico (possíveis co-infecções).**	https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf
9	Espanha 27/02/2020 Procedimiento de actuación frente a casos de infección por	Documento técnico	O documento apresenta uma série de recomendações sobre o cuidado de casos suspeitos e confirmados, desde a coleta e transporte da amostra, até recomendações para a equipe de saúde.	Atualmente, não existe tratamento específico contra o SARS-CoV-2. Com base na experiência anterior de surtos por outros coronavírus, utiliza-se uma combinação de inibidores da protease (lopinavir / ritonavir) com ou sem interferon β ou tratamento com um inibidor de RNA polimerase (remdesivir).	https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
	el nuevo coronavirus (SARS-COV-2)				/Procedimiento_COVID_19.pdf
10	Espanha 03/03/2020 Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)	Documento técnico	Diretrizes de manejo clínico em todas as fases e estágios da infecção, em adultos e crianças.	Os tratamentos com medicamentos para pesquisa devem ser administrados somente no contexto de ensaios clínicos aprovados ou no contexto do uso de medicamentos em situações especiais, com monitoramento clínico rigoroso. No momento, não existem ensaios clínicos em andamento na Espanha para o tratamento da infecção por COVID-19. **Se essa situação mudar e um estudo for iniciado, a inclusão nesse estudo deve ser considerada como uma possível opção de tratamento para pacientes candidatos a tratamento antiviral.** **Corticosteróides sistêmicos geralmente não são recomendados.** Antibióticos não são recomendados inicialmente, embora, dependendo dos resultados clínicos, analíticos ou microbiológicos, possam ser indicados. Na pneumonia bacteriana, use tratamento antibiótico empírico de acordo com as recomendações para adultos. A primeira dose será administrada o mais rápido possível. O tratamento desta infecção é condicionado pelos seguintes fatos: 1. Não existe tratamento eficaz e seguro conhecido. 2. Existem vários ensaios clínicos em andamento, mas ainda sem resultados, porque alguns apenas começaram e outros estão na fase de projeto. 3. Pode afetar jovens adultos sem comorbidades. 4. A gravidade da infecção é variável, desde formas assintomáticas, infecções respiratórias superiores e	https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
				pneumonia grave. Dados preliminares sugerem que 10-15% das infecções podem ser graves. 5. Os fatores prognósticos não são conhecidos com precisão, mas a mortalidade aumenta com a idade, principalmente após os 60 anos e em pacientes com comorbidades. 6. O aparecimento de insuficiência respiratória parece ocorrer por volta do oitavo dia do início dos sintomas. **Oseltamivir: sua eficácia não é clara e possivelmente foi usada no tratamento da co-infecção com influenza. Atualmente, não é recomendado, exceto em coinfecção com influenza.**	
11	Reino Unido 04/03/2020 Health Protection Scotland	Aconselhamento sobre prevenção e controle de infecções em ambientes de cuidados agudos - COVID-19	Descreve os conselhos de prevenção e controle de infecção para os profissionais de saúde que podem estar envolvidos no recebimento, avaliação e atendimento de pacientes, em ambientes agudos de saúde, que são um caso possível ou confirmado.	Sem informações para tratamento.	https://hpspubsrepo.blob.core.windows.net/hps-website/nss/2526/documents/1_infection-control-acute-care-COVID-19.pdf
12	Tailândia 05/03/2020 OMS Tailândia	Doença de coronavírus 2019 (COVID-19) Relatório de situação da OMS Tailândia - 5 de março de 2020	Reúne informações gerais sobre o coronavírus e situação da Tailândia.	Sem informações para tratamento.	https://www.who.int/docs/default-source/searo/thailand/20200305-tha-sitrep-14-covid-19-final.pdf?sfvrsn=f7f754df_0
13	Austrália 18/02/2020	Plano de resposta a emergências do setor de saúde australiano para novos coronavírus (COVID-19)	O plano de resposta a emergências do setor de saúde australiano para novos coronavírus (o plano COVID-19) orienta a resposta do setor de saúde australiano.	Sem informações para tratamento.	https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/02/australian-health-sector-emergency-response-plan-for-

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
					novel-coronavirus-covid-19_2.pdf
14	Austrália 05/03/2020 Rede de Doenças Transmissíveis da Austrália	Diretrizes nacionais da Rede de Doenças Transmissíveis da Austrália (CDNA) para unidades de saúde pública.	resume recomendações provisórias para vigilância, controle de infecções, testes de laboratório e gerenciamento de contatos para a doença de coronavírus 2019 (COVID-19).	Sem informações para tratamento.	https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7A8654A8CB144F5FCA2584F8001F91E2/$File/interim-COVID-19-SoNG-v1.17.pdf
15	Suíça 03/03/2020 Secretaria de Estado de assuntos econômicos	Plano pandêmico - manual de preparação operacional	O manual é destinado a servir empresas e administrações como base para registrar sua situação e fazer preparações adequadas. Os planos de preparação destinam-se principalmente a buscar dois objetivos: Manter a infraestrutura operacional para garantir os processos comerciais essenciais e minimizar o risco de infecção no local de trabalho (planejamento organizacional e material).	Sem informações para tratamento.	https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/publikationen/broschueren/publikationen-uebertragbare-krankheiten/pandemiebroschuere.html
16	Malásia 26/02/2020	Gestão clínica de caso confirmado:	Orientações sobre a classificação clínica da síndrome associada ao COVID-19	Sem informações para tratamento medicamentoso. Destaca que não existe nenhum tratamento específico para a infecção por COVID-19, cuidados de suporte e tratamento sintomático, suporte nutricional ideal, ajudam a manter o equilíbrio de líquidos e eletrólitos. • Sobre o uso de terapia inalatória com interferon α e lopinavir / ritonavir: relatam que os dados acerca da terapia são limitados e que não há dados conclusivos para provar o benefício da imunoglobulina IV. • Sobre o uso de corticosteroides: desaconselham o uso devido ao potencial para prolongar a replicação viral (potencial observado em pacientes com MERS-CoV). O	http://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Garis%20Panduan/Pengurusan%20KEsihatan%20&%20kawalan%20pykit/2019-nCOV/Bil%204%20%202020/Annex%202e%20Clinical%20Management_26022020.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
				uso pode ser realizado em indicações para outros motivos, como exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica ou choque séptico por protocolo.	
17	Canadá Fevereiro de 2020 Agência de Saúde Pública do Canadá	Doença de coronavírus (COVID-19): Ficha informativa - Viajantes que retornam do Irã e da província de Hubei, China	Orientações para Viajantes que retornam do Irã e da província de Hubei, China	Sem informações para tratamento.	https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/2019-novel-coronavirus-information-sheet-travelled-hubei-province-china/2019-novel-coronavirus-information-sheet-travelled-hubei-province-china-en.pdf
18	Canadá Fevereiro de 2020 Agência de Saúde Pública do Canadá	DOENÇA DO CORONAVÍRUS (COVID-19)	Orientações para Viajantes que estão retornando para o Canadá.	Sem informações para tratamento.	https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/2019-novel-coronavirus-information-sheet/portuguese%20-coronavirus-travellers-returning-

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
					translation-template-por.pdf
19	Canadá Março de 2020 Agência de Saúde Pública do Canadá	Doença de coronavírus (COVID-19): Esteja preparado	Orientações para população caso fiquem doentes ou tenha algum familiar doente na casa	Sem informações para tratamento.	https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/covid-19/covid-19-be-prepared-factsheet-eng.pdf
20	Canadá Março de 2020 Agência de Saúde Pública do Canadá	Conheça os fatos sobre a doença de coronavírus (COVID-19)	Informações gerais sobre o covid-19.	Sem informações para tratamento.	https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/covid-19/coronavirus-factsheet/portuguese-coronavirus-factsheet-know-the-facts-general-translation-template-por.pdf
21	Emirados Árabes Sem data Ministério da Saúde e Prevenção.	Novel Coronavirus: Infection nCoV - 2019	Informações gerais sobre o covid-19	Destaca que não existe tratamento específico ou vacina para covid-19 e destaca que os Cuidados intensivos de suporte com tratamento dos sintomas é a principal abordagem para gerenciar a infecção em pessoas.	https://www.mohap.gov.ae/Documents/Banner/Coronavirus%20-%20nCov%20English-Chinese.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
	Emirados Árabes Unidos				
22	Suécia 17/02/2020	Recomendação de manuseio	O documento pode ser usado para apoiar avaliações de risco locais e pode ser aplicado de acordo com o que é apropriado nas próprias rotinas dos cuidadores.	Atualmente, não existe medicamento específico para a covid-19. O tratamento administrado em doenças graves visa apoiar a função dos pulmões e possivelmente de outros órgãos afetados. Estudos internacionais de diferentes tipos de tratamentos com medicamentos estão em andamento e pesquisas estão sendo conduzidas sobre o desenvolvimento de uma vacina.	https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/2c030c2f15a54e7aa48f34a4536bdfe3/rek-handlaggning-bekraftade-fall-av-2019-ncov.pdf
23	Croácia 01/03/2020	RECOMENDAÇÕES	Perguntas e respostas sobre a doença causada pelo novo coronavírus COVID-19	Não há cura específica para esta doença. Uma abordagem para tratar pacientes com infecções relacionadas ao coronavírus é tratar sintomas clínicos (por exemplo, febre). A prestação de cuidados (por exemplo, terapia adjuvante e monitoramento - oxigenoterapia, infusão e medicamentos antivirais) pode ser muito eficaz em pessoas infectadas.	https://www.hzjz.hr/medunarodna-istrazivanja/krizni-tim-za-koronavirus-hrvatskog-zavoda-za-javno-zdravstvo/
24	Islândia 04/03/2020	Informações	Important information for tourists in Iceland about COVID-19	Sem informação.	https://www.ferdamalastofa.is/static/files/ferdamalastofa/covid-19/important-information-for-tourists-in-iceland-about-covid-19.pdf
25	San Marino 23/02/2020	Portarias	Informações para viajantes ou visitantes	Sem informação	http://www.visitsanmarino.com/visitnews/ORDINANZA-COVID--19-.html

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
26	Oman Sem data Ministério da Saúde	Folheto informativo	Relata a inexistência de droga para o tratamento e recomenda o tratamento suporte dos sintomas apresentados	Sem informações para tratamento.	https://www.moh.gov.om/documents/10194/3791450/treatment-Eng.pdf/9488bbfd-95c5-b2e1-8209-8f0ce873b50e
27	Argelia 20/02/2020 Ministério da Saúde	Informações de vigilância de casos novos e suspeitos	Fluxos de notificação e orientações para manejo de exames e isolamento para casos suspeitos/confirmados. Está em elaboração um guia com os protocolos de atendimentos.	Sem informações para tratamento.	http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/cornavirus/note-n4-du-20-fev-2020_Covid-19.pdf
28	India Sem data Ministério da Saúde	Protocolo para manejo clínico de SRAG em pacientes com suspeita/confirmação de 2019-nCov	Apresenta informações sobre o manejo e tratamento dos sintomas apresentados pelos pacientes suspeitos e confirmados de COVID-19, internados e com sintomas de SRAG. Remete à comunicação da OMS	Sem informações para tratamento.	https://mohfw.gov.in/sites/default/files/Guidelines%20on%20Clinical%20management%20of%20severe%20acute%20respiratory%20illness.pdf
29	México 30/01/2020 Secretaria de Saúde do México	Orientações padronizadas para a vigilância epidemiológica e laboratorial de infecções por COVID-19	Definições operacionais, medidas de vigilância epidemiológica, prevenção e controle de riscos, medidas de vigilância em portos, aeroportos e fronteiras	Sem informações para tratamento.	https://drive.google.com/file/d/1Ur_ekmkjL69guyY00Z1jJa3J1E1hKf4u/view
30	México 08/02/2020 Secretaria de Saúde do México	Guia explicativo sobre o COVID-19	Declaração de emergência em saúde pública, explicações sobre o COVID-19 (sua etiologia, história natural, estratégias de prevenção e orientações em caso de viagem a regiões	Não existe tratamento específico até o momento. Os sintomas são tratados com diferentes medicamentos. Em caso de necessidade de viajar para as regiões endêmicas, recomenda-se avaliar a real possibilidade de ir ao destino. Caso a viagem vá ocorrer, deve-se seguir	http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050284/mensajero-coronavirus.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
			endêmicas), medidas de promoção à saúde	uma série de normas de segurança, sobretudo relacionados à higiene.	
31	México 14/02/2020 Secretaria de Salud	Protocolo clínico de manejo de pacientes com confirmação de diagnóstico COVID-19	Manejo clínico em 3 níveis e orientações sobre as terapias complementares	Oseltamivir, combinado com terapias sintomáticas em pacientes com quadro clínico de Influenza	https://drive.google.com/file/d/1vge89Fuz_9RsgKk77XrpyG2RYW7NAGFP/view
32	Paquistão 01/02/2020 Ministério da Saúde	Informações sobre o manejo clínico de pacientes com suspeita de 2019-nCov	Orientações para a recepção, diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeita de 2019-nCov. Informações sobre tratamentos suporte e prevenção de surto são privilegiadas.	Sem informações para tratamento medicamentoso direto.	https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2020/02/nCoVirus-Clinical-Care-Prevention-GoP-Guidelines-1-Feb-2020-Ministry.pdf
33	República Tcheca 27/02/2020 OMS	Compartilhamento de folheto da OMS	Compartilhamento do folheto da OMS com as orientações de manejo dos casos suspeitos	Sem informações para tratamento.	http://www.mzcr.cz/dokumenty/koronavirus-2019-ncov-informace-pro-lekare_18433_4122_1.html
34	Georgia Sem data	Orientações gerais sobre o manejo de casos suspeitos/confirmados	Orientações de manuseio de casos suspeitos/confirmados no transporte e admissão em unidades de saúde. Remete à comunicação da OMS	Sem informações para tratamento	https://www.moh.gov.ge/ka/741/ https://www.moh.gov.ge/uploads/files/2020/Failebi/Brdzaneba_62_korona.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
35	Filipinas 10/02/2020 Ministério da Saúde	Orientações gerais sobre o manejo de casos suspeitos/confirmados	Orientações gerais contendo a diretriz de aplicação dos protocolos de SARS para o tratamento dos casos complicados. Remete à comunicação da OMS	Sem informações para tratamento	https://www.doh.gov.ph/sites/default/files/health-update/DC2020-0049-Reiteration-of-DM2020-0072-Interim-Guidelines-for-2019-nCoV-ARD-Response-in-Hospitals-and-Other-Health-Facilities.pdf
36	Romenia 02/03/2020 Ministério da Saúde	Orientações gerais sobre o manejo de casos suspeitos/confirmados	Orientações de manuseio de casos suspeitos/confirmados na notificação e no transporte e admissão em unidades de saúde. Remete à comunicação da OMS	Sem informações para tratamento.	http://www.cnscbt.ro/index.php/info-medical/1449-metodologia-de-supraveghere-a-covid-19-actualizare-02-03-2020/file
37	Russia 29/01/2020	Diretrizes temporárias para prevenção, diagnóstico e tratamento	Apresentação de informações básicas e complementares para a prevenção, diagnóstico e tratamento. Estudo baseado em outros estudos e necessita atualização. Ponto frágil: Não apresenta as referências utilizadas.	Páginas 12,13 relatam estudos utilizados na construção das recomendações. Anexo 1 (Pg. 45) apresenta a tabela com os medicamentos e esquema de administração. Lopinavir, ritonavir, ribavarina e interferon beta 1b	https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/302/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_%2829.01.20

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
					20 - 9%291-3.pdf?1580370334
38	Brasil 22/01/2020 Secretaria de Vigilância em Saúde	Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCov).	Não apresenta medicamentos, apresenta informações para o tratamento de sintomas e comorbidades	Sem informações para tratamento.	http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/arquivos/anexos/826d8ebe58e582236fd4b244414a3fb04e9f2e0d.PDF
39	Brasil 28/01/2020 Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro	Nota técnica com informações sobre o COVID-19	Cenário epidemiológico, definição de casos, notificação, procedimentos para diagnóstico laboratorial, investigação de contatos, manejo de casos suspeitos, instruções para portos, aeroportos e fronteiras.	Sem informações para tratamento.	http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1048858/sei_erj-2894093-nota-tecnica.pdf
40	Brasil 29/01/2020 Secretaria de Saúde do Ceará	Nota técnica com informações sobre o COVID-19	Conceito, circulação do vírus, definição de casos, notificação de casos suspeitos, coleta de amostras, investigação epidemiológica, atendimento de casos suspeitos, medidas de prevenção e controle.	Sem informações para tratamento.	https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/nota_tecnica_nCoV_-29_01_2020_v2.pdf
41	Brasil 31/01/2020 Secretaria de Saúde de São Paulo	Medidas de prevenção e controle de infecção a serem adotadas na assistência à saúde	Medidas gerais, orientações para isolamento hospitalar, transporte de pacientes, processamento de produtos para a saúde.	Sem informações para tratamento.	http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1049813/coronaviius_orientacoes_pas_310120.pdf
42	Brasil 06/02/2020 Agência Nacional de	Protocolo para enfrentamento do covid 19 em portos, aeroportos e fronteiras	Definições de casos, plano operacional e orientações para o manejo de casos suspeitos ou confirmados em aeronaves, portos, aeroportos e fronteiras.	Sem informações para tratamento.	http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Protocolo+simplificado+Coronavirus+0

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
	Vigilância Sanitária				6+02-revisao+final+3_diagramado2+%281%29.pdf/1c97fbd6-8af8-40e9-9cee-56803803c4b4
43	Brasil 10/02/2020 Ministério da Saúde	Guia de prática clínica – Atendimento a pessoas com suspeita de infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde	Identificação de caso suspeito, medidas de isolamento, notificação, identificação de contactantes, transporte, medidas de controle do ambiente assistencial, medidas de prevenção populacional, registro no eSUS-AB, materiais necessários para medidas de prevenção e controle.	Sem informações para tratamento.	https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20200210_N_EmktCoronaVirusPopV2_9220990263189084795.pdf
44	Brasil 10/02/2020 Ministério da Saúde	Cartilha com fluxo de atendimento na Atenção Primária à Saúde para o novo coronavírus (COVID-19)	Medidas de controle, registro de atendimento no Sistema de Informação da Atenção Primária (SISAB)	Sem informações para tratamento.	https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20200210_N_EmktCoronaVirusFluxoV2_6121956549677603461.pdf
45	Brasil 11/02/2020 Ministério da Saúde	Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (COVID-19)	Definições operacionais para COVID-19, características gerais sobre a infecção, atendimento e tratamento, medidas de prevenção e controle, notificação.	Não existe atualmente tratamento específico, mas medidas suporte devem ser adotadas (oxigênioterapia, tratamento conservador de fluidos, antimicrobianos empíricos; não usar corticoesteróides rotineiramente). Em caso de insuficiência respiratória hipoxêmica ou síndrome do desconforto respiratório agudo: ventilação mecânica, ventilação não invasiva, intubação endotraqueal e posição prona.	https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
46	Peru 31/01/2020 Ministério da Saúde do Peru	Protocolo de atenção à pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19	Orientação para definição de caso, manejo dos pacientes com suspeita de infecção (pela atenção básica e atenção hospitalar), tratamentos específicos e considerações especiais para gestantes.	Não existe evidência atual de ensaios clínicos randomizados para recomendar tratamento específico anti covid-19. Os tratamentos sem registro devem ser administrados apenas no contexto de ensaios clínicos randomizados aprovados conforme normas do Instituto Nacional de Saúde.	http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050131/rml-040-2020-minsa.pdf
47	Argentina 31/01/2020 Ministério da Saúde da Argentina	Recomendações para portos, aeroportos e fronteiras em relação ao surto de infecções por COVID-19	Ações gerais e específicas acerca da prevenção de infecções e recebimento de possíveis casos em portos, aeroportos e fronteiras.	Sem informações para tratamento.	https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/recomendaciones-aeropuertos-puertos-pasosfronterizos-coronavirus.pdf
48	Colômbia 30/01/2020 Ministério da Saúde e Proteção Social, Bogotá.	Manual de biossegurança para profissionais da saúde vistas à possível entrada do COVID-19 na Colômbia	Definições, alcance, âmbito de aplicação, normativas, atividades e responsabilidades, classificação e manejo de desinfetantes e detergentes, limpeza e desinfecção em automóveis, descarte de resíduos.	Sem informações para tratamento.	https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPM01.pdf
49	Colômbia 31/01/2020 Ministério da Saúde e Proteção Social, Bogotá	Orientações para detecção e manejo de casos por profissionais de saúde em caso de possível introdução de COVID-19 na Colômbia	Definições, atividades institucionais, atividades da assistência à saúde, definição operacional de casos, manejo dos casos, fluxograma de atenção,	Casos confirmados: pacientes deverão ser mantidos em isolamento. Profissionais de saúde deverão seguir os protocolos de atendimento para manejo dos casos confirmados.	https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS05.pdf

Nº	País, data	Tipo de documento	Informações chave	Tratamento	Fonte
50	Colômbia 11/02/2020 Ministério da Saúde e Proteção Social, Bogotá.	Diretrizes para detecção precoce, controle e assistência à saúde em caso de introdução do COVID-19 na Colômbia.	Ações de vigilância em saúde pública, ações laboratoriais para a confirmação de casos, ações para prevenção e controle, ações para assistência e prestação de serviços em saúde, ações relacionadas à exposição laboral, ações para fronteiras, ações para articulação intersetorial de gestão de risco, ações para comunicação do risco.	Sem informações para tratamento.	https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/circular-externa-005-de-2020.pdf
51	Colômbia 31/01/2020 Ministério da Saúde	Ações de promoção à saúde, prevenção e atenção em caso de insuficiência respiratória aguda (IRA) diante do alerta internacional para o COVID-19	Instruções gerais para o serviço de saúde, instruções para viajantes (a outros países ou para a Colômbia) e para trabalhadores na recepção de migrantes (portos, aeroportos e fronteiras), recomendações para prevenção de IRA.	Sem informações para tratamento.	https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/acciones-coronavirus.pdf
52	Colômbia 27/02/2020 Ministério da Saúde	Orientação para os pontos de entrada para a triagem de viajantes provenientes de áreas com circulação do novo coronavírus (COVID-19)	Orientação para entrada de viajantes em portos, aeroportos e fronteiras, recomendações para pessoas que viajarão para regiões endêmicas.	Sem informações para tratamento.	https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/asif04-guia-tamizaje-poblacional-puntos-entrada-coronavirus.pdf

APÊNDICE 4 – Estudos excluídos e razões para exclusão.

No	Estudo	Motivo de exclusão
1	NCT04274322	Estudo observacional
2	NCT04275947	Aplicativo de celular para auto-diagnóstico
3	NCT04283461	Desenvolvimento de vacina
4	NCT04281693	Desenvolvimento de teste diagnóstico
5	NCT04279782	Estudo observacional
6	NCT04279795	Estudo observacional
7	NCT04259892	Estudo observacional
8	NCT04284046	Estudo observacional
9	NCT04283396	Estudo observacional
10	NCT04260308	Estudo observacional
11	NCT04262921	Estudo observacional
12	NCT04255940	Estudo observacional
13	NCT04256395	Estudo observacional
14	NCT04279899	Estudo observacional
15	NCT04276896	Estudo sobre vacina
16	NCT04270383	Estudo observacional
17	NCT04245631	Teste de diagnóstico
18	NCT04285801	Estudo observacional
19	NCT04280913	Estudo observacional
20	NCT04272710	Estudo observacional
21	NCT04170829	Sobre MERS-CoV
22	NCT04283838	Estudo observacional

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. (2020). Boletim Epidemiológico COE 02, Fev. 2020.

Lancet, T.. COVID-19: fighting panic with information. Lancet (London, England), Vol. 395, p. 537. 2020, February https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30379-2.

WHO. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 38. 2020a

WHO. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance.2020b

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., … Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 395(10223), 497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Munn, Z.; Barker, T. H.; Moola, S.; et al. Methodological quality of case series studies. JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11124/jbisrir-d-19-00099>.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019-nCov). 2020.

CITAÇÃO

Revisão Rápida sobre alternativas terapêuticas para coronavírus humano - Atualização. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Brasília, 2020.

SOBRE A REVISÃO RÁPIDA

Consiste em uma síntese de evidências realizada de forma mais rápida do que uma revisão sistemática tradicional, eliminando ou simplificando etapas de sua elaboração. A Revisão Rápida serve para indicar a melhor evidência disponível sobre um determinado tópico. Esse tipo de estudo também auxilia na identificação de lacunas de evidência e na priorização de temas de pesquisa.

SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEvI/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua

função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão e a formulação de políticas em saúde por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e do fomento a pesquisas secundárias.